KLINISCHE MONATSBLÄTTER

FÜR

AUGENHEILKUNDE

UNTER MITWIRKUNG VON

Prof. BERNHEIMER (Innsbruck), Prof. Dr. BIETTI (Padova), Dr. BLESSIG (St. Petersburg), Dr. L. DOR (Lyon), Prof. ELSCHNIG (Wien), Prof. FROEHLICH (Berlin), Prof. da GAMA PINTO (Lissabon), Prof. Dr. GROENOUW (Breslau) Prof. GRUNERT (Bremen), Prof. GULLSTRAND (Upsala), Doc. Dr. HEINE (Breslau), Prof. C. HESS (Würzburg), Prof. HOOR (Kolozsvár-Klausenburg), Prof. HOWE (Buffalo), Prof. MANZ (Freiburg), Dr. MENACHO (Barcelona), Doc. Dr. Leopold MUELLER (Wien), Dr. T. NAITO (Tokio), Dr. A. NATANSON (Moskau), Dr. PERGENS (Brüssel), Prof. PETERS (Rostock), Prof. SAEMISCH (Bonn), Prof. SATTLER (Leipzig), Prof. SCHLEICH, (Tübingen), Prof. SIEGRIST (Bern), Prof. STORY (Dublin), Prof. STRAUB (Amsterdam), Prof. URIBE TRONCOSO (Mexiko), Prof. WICHERKIEWITICZ (Krakau), Prof. Dr. H. WINTERSTEINER (Wien)

HERAUSGEGEBEN VON

Dr. TH. AXENFELD
PROF. IN FREIBURG. i. Br.

UND

Dr. W. UHTHOFF
PROF. IN BRESLAU.

Sonder-Abdruck zum XLIII. Jahrgang 1905.

Mc Kee

Experimentelle Untersuchungen ueber die resorbierende Eigenschaft des Dionins.

STUTTGART

VERLAG VON FERDINAND ENKE.



Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg (Direktor Prof. Axenfeld).

Experimentelle Untersuchungen über die resorbierende Eigenschaft des Dionins.

Von Dr. Hanford Mc Kee.

Therapeutische Mitteilungen über das Dionin (Merck) sind seit den ersten Mitteilungen Wolffberg's und Darier's, denen diejenigen von Bufflini und Guaita über das nahverwandte und ebenso wirkende Peronin vorausgingen, in grosser Zahl in der Literatur erfolgt. Die auffällige Wirkung dieser Morphiumderivate, intensiv analgesierend zu wirken und zugleich die Konjunktiva in den Zustand hochgradigen Oedems („Lymphüberschwemmung" nach Wolffberg) zu versetzen, haben zur Anwendung des Donins bei mannigfachen äusseren und inneren Augenkrankheiten Veranlassung gegeben. Wir wollen hier von der analgesierenden Wirkung absehen und uns nur mit der ödemerzeugenden beschäftigen.

In diesem Oedem, welches je nach der Konzentration wie auch nach der individuellen Disposition verschieden stark und schnell auftritt, und welches nach übereinstimmender Angabe beim Menschen mit jedem neuen Male der Anwendung geringer hervortritt, so dass es oft bei der 4. Dosis schon nicht mehr zu erzielen ist, hat Wolffberg von Anfang an eine Verbesserung der Gewebsernährung, einen resorptionsfordernden Vorgang erblickt. Allein die in der Literatur mitgeteilten klinischen Beobachtungen[1]) haben in dieser Hinsicht doch nur eine beschränkte Beweiskraft entfalten können. Abgesehen davon, dass manche der therapeutischen Mitteilungen übereilt schnell und

---

[1]) Cf. Die Zusammenstellung derselben bei Spengler, Zeitschr. f. Augenh. 1904, Bd. XII, Oktober, sowie in den letzten Jahrgängen der Clinique ophthalmologique (Darier).

ohne ausreichende Kritik erschienen und deshalb eher zu einer skeptischen Haltung veranlassen konnten, ist es überhaupt bei dem wechselnden Verlauf der zahlreichen in Betracht gezogenen Erkrankungen schwierig, ein klares Urteil zu gewinnen. Vor allem aber fehlte es auch an einer ausreichenden experimentellen Begründung der vermuteten Heilkraft. Die von Buffalini, Guaita, Wolffberg, Darier und andern angestellten Experimente beshränkten sich vorwiegend darauf, das Phänomen des Oedems bei verschiedenen Tieren festzustellen, ohne bei denselben über die angenommene Resorptionskraft beweisende Befunde zu erbringen.

Und doch besitzen wir eine Methode, mit welcher grade diese therapeutische Frage sich mit Sicherheit studieren lässt. Es ist das der von Mellinger für das Studium der subkonjunktivalen Kochsalzinjektionen angewandte Tuscheversuch.

Ueber die Wirkung subkonjunktivaler Injektionen auf die Resorption aus der vorderen Kammer ist viel berichtet worden. Brugsch (4), Deutschmann (5), Tückermann (6) u. a. haben darüber geschrieben. Mellinger fand, dass sich in der vorderen Kammer injizierte Tuschemulsionen unter dem Einfluss subkonjunktivaler Kochsalzinjektionen drei- bis fünfmal so rasch resorbieren, als wenn sie sich selbst überlassen bleiben.

Ich habe auf den Rat von Professor Axenfeld, der dieser Frage schon lange seine Aufmerksamkeit schenkte, bei geeigneten Tieren Versuche angestellt darüber, wie weit Einträufelungen von Dionin die Resorption von Tusche aus der vorderen Augenkammer beschleunigen.

Die lokale Wirkung des Dionins wird in der Literatur für vershiedene Tiere als verschieden beschrieben. Uebereinstimmend wird angegeben, dass das Kaninchen wenig oder gar kein Oedem gibt, während beim Hunde und bei der Katze die Reaktion sich ähnlich wie beim Menschen verhalten soll.

Meine eigenen Erfahrungen lehrten, dass die von mir benuzten Hunde sehr lebhafte Chemose ergaben, und zwar nicht nur einige wenige Male, sondern unter allmählicher Abschwächung viel länger, als vom Menschen beschrieben wird. Nicht ganz so lange war bei Katzen Reaktion zu erzielen, noch weniger bei Kaninchen. Ich muss also im allgemeinen sagen, dass eine so schnelle Erschöpfung der

Reaktion, wie sie in der Literatur für den Menschen beschrieben ist, bei meinen Versuchen sich nicht ergab. Die Einzelheiten werden aus den Versuchsprotokollen sich leicht ersehen lassen.

Technik der Versuche.

Ueber die Art der Einspritzung der Tusche in die Vorderkammer schreibt Mellinger wie folgt:

Die Injektion in die vordere Kammer geschah mit der Prawazschen Spritze und einer stumpfen Kanüle. Vor der Einspritzung wurde die Hornhaut so schräg mit einer Starnadel perforiert, dass beim Füllen der vorderen Kammer sich der Stichkanal ventilartig schliessen musste und die injizierte Flüssigkeit nicht abfliessen konnte.

Diese Methode wurde von uns einmal an den beiden Augen eines Hundes versucht, wir fanden aber dass doch die Einführung der Starnadel, und die nachträgliche Einspritzung mittels der Prawazschen Spritze stärker verlezte und weniger dicht schloss, als die einfache Benutzung einer Mikrospritze mit scharfer Kanüle. Obwohl wir die obige Methode mit grösster Vorsicht unternommen, gab es dessenungeachtet erhebliche Veränderungen auch an der Hornhaut; während die Tusche zum Teil wieder abfloss. Vielleicht war zu viel Tusche eingespritzt worden. Ich berichte jedoch über diesen Versuch, weil er in anderer Hinsicht sehr lehrreich war.

Am nächsten Tage nach der Einspritzung lautete der Befund beider Augen des Hundes wie folgt:

Beide Bulbi stark injiziert, die Hornhaut nach oben getrübt, die beiden vorderen Kammern mit Tusche angefüllt, die Hornhaut etwas hervortretend. Am nächsten Tage waren die Augen ebenso, nur stärker injiziert, und es war leicht zu beobachten, dass die Augen schmerzten. Atropintropfen. Am nächsten Tage nahm die Trübung des Hornhautparenchyms immer mehr zu, die Augen waren jedoch nicht mehr so stark entzündet. Ueber den Inhalt der Vorderkammer liess sich überhaupt kein Urteil mehr gewinnen.

Vier Wochen nach der Operation waren die Augen folgendermassen:

Augen reizlos, die beiden Hornhäute ganz getrübt, sodass die vordere Kammer und Iris völlig unsichtbar waren. Es war für den Hund unmöglich, umherzugehen, ohne an ein Hindernis zu stossen. Zwei Wochen nachher waren die Augen immer noch gleich. Der Versuch ergab also immer noch nicht die Möglichkeit, die Tuscheresorption zu beobachten.

Dessenungeachtet erschien es interessant zu sehen, ob das Dionin auf die eingetretene Hornhauttrübung einen Einfluss üben könnte. Es wurde deshalb das eine Auge mit Dionin behandelt, das andere nicht. Beim Beginn dieser Ein-

träufelungen waren die parenchymatosen Trübungen auf beiden Augen gleich. Am 9. Mai wurden drei Tropfen einer 10 % igen Lösung von Dionin in das rechte Auge eingeträufelt, drei Minuten später wurde starke Chemose der Bindehaut bemerkt und sieben Minuten darauf war die Chemose so stark, dass die Hornhaut vollständig verschwand. Speichelfluss war nicht zu beobachten. Dass das Auge empfindlich, war leicht zu sehen. Um drei Uhr bekam der Hund die Tropfen und nach fünf Stunden war die Chemose noch dieselbe; sie dauerte bis zum folgenden Morgen. Bis 11 Uhr war dieselbe vollständig weg. Der Hund bekam nur regelmässig zwei bis drei Tropfen der 10 % Lösung in's rechte Auge. Ein Nachlassen der Reaktion bei den späteren Einträufelungen des Dionin war nicht zu bemerken. Nach einwöchentlicher Behandlung war die Hornhaut des rechten Auges soviel von oben her geklärt, dass man den obern Rand der Iris sehen konnte.

Am 29. Mai, zwanzig Tage nach der Behandlung wurde folgender Befund erhoben: Rechtes Auge. (Dionin). Die Hornhaut oben ziemlich klar, so dass man die Iris sehen kann, und das Sehen auf dieser Seite hat sich so gebessert, dass er ohne Hindernis selbstständig gehen konnte. Linkes Auge wie vorher.

Am 14. Juni (nach ca. 5 Wochen) hatte sich die rechte Hornhaut allmählich so gebessert, dass sie jetzt vollständig klar ist, d. h. nach 36tägiger Behandlung mit Dionin hatte eine diffuse blaugraue Trübung der Hornhaut, welche schon vier Wochen lang unverändert bestanden hatte, sich völlig aufgehellt. Die Hornhaut ist jetzt ganz klar, die vordere Kammer normal, die Iris deutlich, die Pupille lichtempfindlich.

Das linke Auge, welches nicht mit Dionin behandelt war, ist unverändert trübe geblieben. Der Hund bekam jetzt vom 14. Juni bis zum 24. Juni kein Dionin, wegen Intoxikationserscheinungen. Die Augen sind gleich geblieben.

24. Juni. Rechtes Auge: normal klar. Linkes Auge: die Hornhaut vollständig trübe, sodass man weder vordere Kammer, Iris, noch den inneren Teil des Auges sehen konnte.

Nunmehr wurde auch das linke Auge mit Dionin behandelt.

Die Behandlung des linken Auges war genau dieselbe wie beim rechten. Zwei Tropfen einer 10%igen Lösung wurden täglich eingeträufelt. Die Wirkung des Dionins war ganz dieselbe, d. h. die Chemose hielt von einem Tag zum andern an. Nach einer Woche bemerkten wir tatsächlich, dass die Trübung auf der linken, seit Anfang April unveränderten Kornea unter dem Einfluss des Dionin eine starke Aenderung aufwies. Die Trübung der Hornhaut hatte sich so vermindert, dass ein Drittel der oberen Hornhaut ganz klar war. Eine Woche später schien der Fortschritt sich zu verlangsamen. Nach einmonatlicher Behandlung mit Dionin dauerte die Chemose immer noch etwas mehr als fünf Stunden an. Ein Monat später war die Bindehaut dauernd so stark entzündet geworden, dass das Dionin fortgelassen werden musste, bis die Bindehaut in ihren normalen Zustand zurückkehrte. Bis zum 30. September blieb deshalb die weitere Resorption sich selbst überlassen. Momentan sind ⅔ der Hornhaut vollständig klar; das klare Gebiet erstreckt sich peripher

zu beiden Seiten nach abwärts noch etwas weiter. Infolge einer hinzukommenden allgemeinen Krankheit (Intoxikationsfolgen?) wurde das Dionin nicht weiter gebraucht.

Im November bekam der Hund abermals Dionin.

Momentan, am 1. Dezember, ist die Hornhaut klarer, nur ungefähr ein viertel derselben ist noch getrübt.

Wir haben also hier zufällig eine sehr günstige Gelegenheit gefunden, die Wirkung der 10%igen Dioninlösung auf eine tiefe Trübung der Hornhaut zu beobachten und haben den Eindruck gewonnen, dass eine deutliche resorbierende Wirkung hervorgetreten ist.

Um den Erfolg der Wirkung auf die Resorption in der Vorderkammer sehen zu können, wurden zwei weiteren Hunden, einer Katze und einem Kaninchen Tusche in beide Vorderkammern injiziert. Es konnte dabei konstatiert werden, dass das Auge des Hundes am stärksten mit Chemose auf Dionin reagierte, das Auge der Katze bedeutend weniger, das Auge des Kaninchens gar nicht.

II. Versuch.

Normales Kaninchen. Nachdem die Augen mit Kochsalzlösung gereinigt waren, wurde unter Kokainanästhesie sterilisierte japanischer Tuscheemulsionen mit der Mikrospritze in die vorderen Kammern beider Augen ausgeführt. Befund nach zwei Tagen: Augen völlig reizlos. Auf beiden Seiten liegt die Tusche am Boden der vordern Kammern. Die Tusche hat sich in beiden Augen gleichmässig verteilt, und verdeckt dadurch ein Drittel der Iris.

Es wurden zwei Tropfen einer 10%igen Lösung von Dionin in das rechte Auge eingeträufelt. Innerhalb zwei bis fünf Minuten, ebenso nach fünf Stunden war keine Chemose zu sehen. Abgesehen von der schwachen Rötung der Bindehaut war keine Wirkung zu beobachten. Dass die Tropfen schmerzten, war leicht zu erkennen. Die Behandlung wurde während der Monate Mai, Juni, Juli und August fortgesetzt. Am 24. August war die Tusche immer noch nicht ganz resorbiert und zwar auf beiden Augen. Darauf wurde der Gebrauch von Dionin ausgesetzt. Also nach viermonatlicher Behandlung kein Ergebnis.

Demnach liess das Kaninchen, welches nicht mit Chemose reagiert[1]), keine resorbierende Wirkung erkennen.

---

1) Nur in einer Mitteilung von Neuschüler (Ophthalmologische Klinik 1900, S 343) finden wir folgenden Bericht: Neuschüler kann auf Grund von Versuchen an Menschen und Tieren der Lobpreisung des Dionins nicht zustimmen. Es verursacht einige Minuten nach der Anwendung einen heftigen Schmerz. Beim Kaninchen entsteht nach der

III. Versuch. Katze.

Die Augen wurden wie im vorhergehenden Falle untersucht und gereinigt und unter Chloroformnarkose in gleicher Weise Tusche injiziert. Zwei Tage später waren dieselben wie folgt: Augen reizlos, Hornhäute klar, auf dem Boden der vorderen Kammern liegt die japanische Tusche, links etwas mehr als rechts. Wir behandelten deshalb, um ganz sicher zu gehen, das linke Auge mit zwei Tropfen 10% Dionin täglich. Die Chemose, welche erfolgte, war stark, doch geringer als beim Hunde. Die Tropfen verursachten offenbar heftige Schmerzen. Die Wirkung des Dionin war insofern von der beim Hund verschieden, da es gleichzeitig kolossalen Speichelfluss hervorrief. Der Speichelfluss dauerte ca. zehn Minuten, während die Chemose das erstemal sieben Stunden angedauert hat. Die Katze bekam von Anfang Mai ab täglich Dionin und am 1. Juli wurde berichtet, dass die Tusche in der vorderen Kammer des behandelten linken Auges sich allmählich vollständig resorbiert hatte, während sie rechts nur geringer geworden war. Dabei hatte mit der Fortsetzung der Einträufelungen die ödemerregende Wirkung des Dionins sich merklich vermindert, während der Schmerz und der Speichelfluss dieselben geblieben waren.

Also nach 55 tägiger Behandlung war die Tusche des linken Auges vollständig aufgesaugt, während sich die Tusche im rechten Auge nur verminderte. Da wegen der Schmerzen u. s. w. mit den Katzen schwierig zu experimentieren war, so wählten wir wieder einen Hund zum nächsten Versuch.

IV. Versuch. Hund.

Am 24. Juli wurde einem grossen Hund unter Morphium- und Kokainnarkose mit japanisher Tusche genau wie im vorgehenden Falle in beide Vorderkammern eingespritzt. Zwei Tage später waren die Augen reizlos, die Hornhäute klar und die Tusche auf dem Boden der vorderen Kammer gesenkt. Die Menge der Tusche war in den beiden vorderen Kammern dieselbe, und bedeckte ein Viertel der Iris. Vom 28. Juli bekam der Hund Dionin in's linke Auge. Die Wirkung auf die Konjunktiva war hier ähnlich der Wirkung beim ersten Hunde, die Chemose gerade so stark. Am 22. August nach 25tägiger Behandlung war die Tusche des linken Auges vollständig verschwunden und die linke vordere Kammer wieder normal, während im rechten Auge die Tusche nur etwas verändert ist. Das Dionin wurde jetzt für eine Woche ausgesetzt. Dann bekam der Hund Dionin in's rechte Auge. Damit trat

---

Applikation von Dionin eine so starke Chemose, dass die Kornea wie auf dem Grunde eines Kraters liegt. Bei vier Kaninchen haben wir jedoch den gleichen Versuch gemacht und in keinem Falle konnten wir trotz Einträufelung einer 10%igen Dioninlösung keine Chemose wahrnehmen. Das stimmt mit den Angaben aller andern Autoren überein.

eine deutliche Beschleunigung der Tuscheresorption ein und am 12. September war die Tusche allmählich aus der vorderen Kammer verschwunden. Heute scheinen beide Augen normal.

V. Versuch. Grosser Hund.

Tuscheinjektion wie vorher. Zwei Tage später Augen reizlos, Tusche auf dem Boden der vordern Kammer und ein Viertel der Iris bedeckend, links etwas weniger als rechts. Deshalb Dioninbehandlung des rechten Auges. Vom 22. August ab bekam der Hund 2 Tropfen 10% Dionin täglich in das rechte Auge. Die Oedemwirkung war wie bei Versuch I. Am 12. September war die Tusche aus dem rechten Auge verschwunden, während am linken Auge die Hoenhaut etwas getrübt war und die Tusche kaum eine Aenderung zeigte. Vom 10. September bekam der Hund auch in dieses linke Auge das Dionin, drei Tage später war die leichte Trübung der Hornhaut geschwunden und nach 14 Tagen war die Tusche aus der vordern Kammer verschwunden.

Zusammenfassung.

Bezüglich des Auftretens von Chemose bei der Einträufelung von 10% Dionin kann ich die zuerst von Buffalini gemachte Angabe bestätigen, dass beim Kaninchen eine solche nicht eintritt. Bei 3 Katzen trat sie dagegen in erheblichem Grade ein unter gleichzeitiger Salivation. Bei Hunden ist regelmässig erhebliche Chemose zu erhalten; sie wird bei wiederholter Einträufelung allmählich geringer, lässt sich aber längere Zeit hindurch hervorrufen, als dies beim Menschen der Fall ist.

Bezüglich der Resorption von Tusche aus der vorderen Kammer ist folgendes zu bemerken:

Beim Kaninchen, bei welchem keine Chemose eintrat, war auch kein resorbierender Einfluss des Dionins festzustellen.

Dagegen bei Hund und Katze war die Tuscheresorption deutlich und in erheblichem Grade in dem Dioninauge beschleunigt.

Versuch I lässt auch mit Sicherheit erkennen, dass beim Hunde die von der Vorderkammer aus, wahrscheinlich durch Endothelläsion und chemische Reizung entstandene tiefe Trübung der Kornea in dem Dioninauge zu einer erheblich schnelleren Resorption gelangte.

Die Zahl der von mir angestellten Versuche konnte allerdings nicht sehr gross sein. Aber die Uebereinstimmung der Resultate, die längere Dauer der Beobachtung und besonders die Möglichkeit, die beiden Augen miteinander vergleichen zu können berechtigt, wie ich annehmen

darf, zu dem Schluss, dass dem Dionin in der von mir angewandten Lösung eine bemerkenswerte resorbierende Kraft für solche tiefen Hornhauttrübungen und für die Resorption aus der vorderen Kammer innewohnt. Seine klinishe Anwendung erhält dadurch eine wesentliche und klarere Stütze, als sie die Beobachtung an den so verschieden verlaufenden menschlichen Erkrankungen ermöglicht.

Wenn wirklich, wie es den Anschein hat, die Chemose erzeugende Wirkung eine Vorbedingung für die resorbierende Kraft des Dionins sein sollte, so ist für die menschliche Pathologie schon aus diesem Grunde ein individuell verschiedenen starker Einfluss für möglich zu halten, da bekanntlich verschiedene Konjunktiven sehr verschieden stark und lange reagieren.

Ueber diese Punkte, sowie über andere Fragen der Dosierung und der Art der Wirkung werden im Laboratorium der Freiburger Klinik weitere Versuche fortgesetzt. Ich glaube aber, dass auch meine Resultate schon zu einer ausgedehnteren Anwendung des von Wolffberg und Darier so warm empfohlenen Dionin Veranlassung geben sollten.

Am Schlusse drängt es mich, Herrn Prof. Axenfeld für die Ueberweisung dieser Arbeit, und ihm, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Stock für Ihre freundliche Leitung meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Bibliographie.

Wolffberg (1). Wochenschrift f. Therapie u. Hygiene des Auges 1899 46, 1900 1. 27. Jahrg. III mit der Woehenschrift f. Therapie und Hygiene des Auges. „Lymphstauung am Auge durch Dionin." Therapeutische Monatshefte Mai 1900.—Vermes (2), das Dionin in der Augenheilkunde. Budapest 1901.—Darier (3), Ophthalmolog. Klinik 1900 S. 8, 23, 102, 129, 139, 140, 343. Clin. ophth. 1905, No. 1 und Leçons de therapeutique oeulaire, Paris 1902.—Brugsch (4), Archives für Ophthalmology 1877, S. 255.—Deutschmann (5), Archives für Ophthalmology 1878, S. 213. Tückerman (6), Archives für Ophthalmology 1892, S. 60.—Mellinger (7). Archiv für Augenheilkunde 1896, S. 79.—Spengler, Sammelreferat über Dioninliteratur. Zeitschr. f. Augenheilkunde XII, 1904, Oktober.